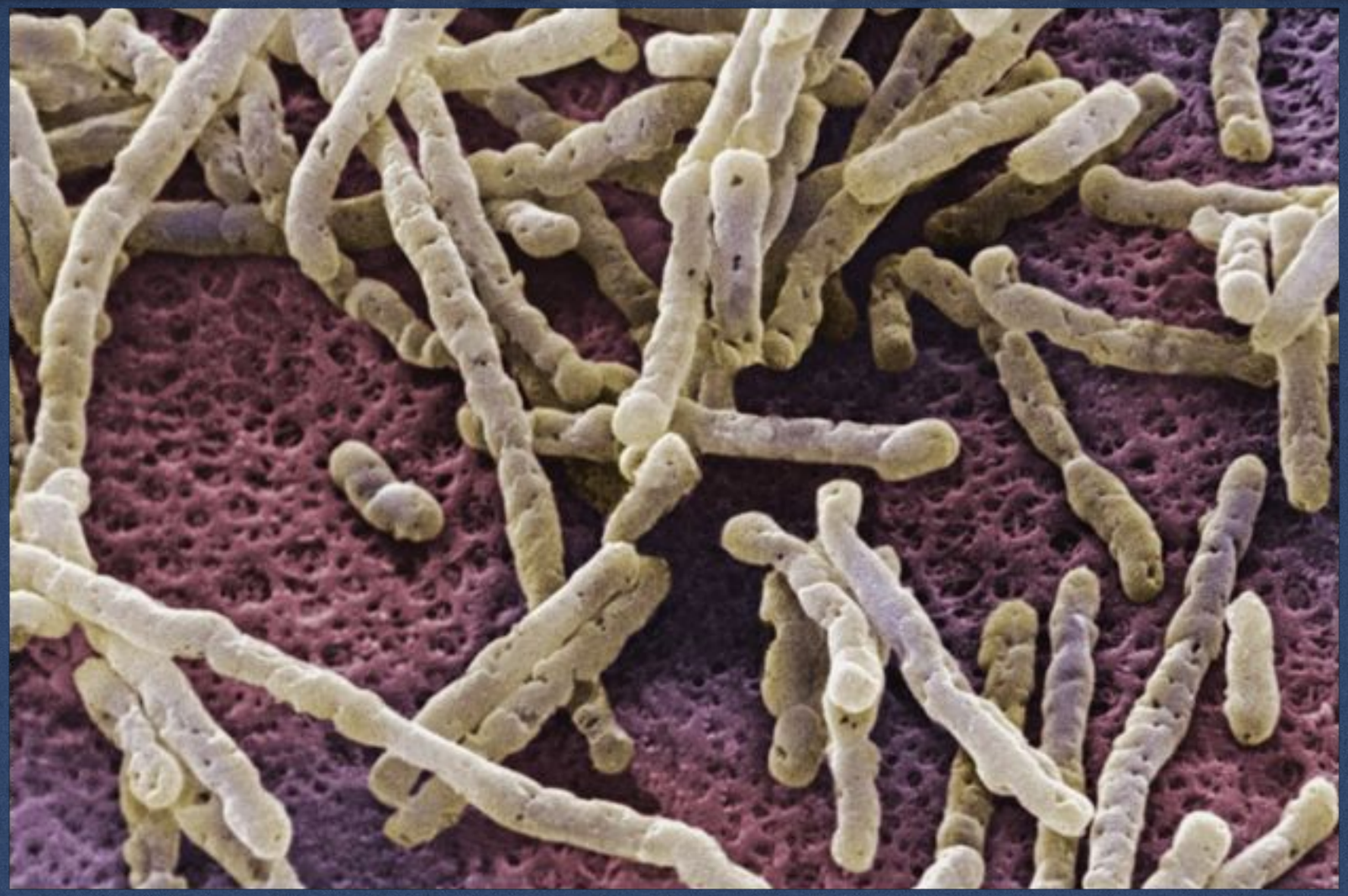


Clostridium difficile-
ассоциированная болезнь

Определение

Clostridium difficile-ассоциированная болезнь — заболевание, которое развивается при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией C difficile, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки.

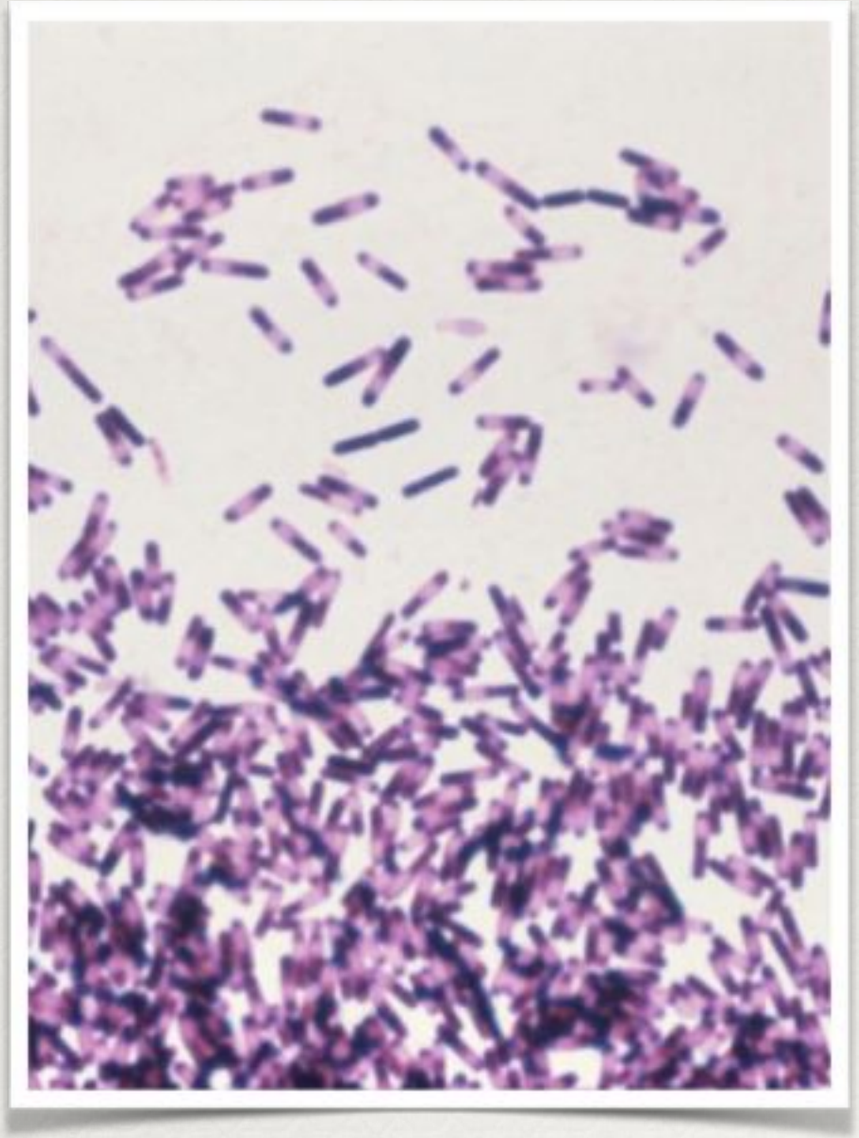
Псевдомембранозный колит — колит, как правило, вызванный токсигенной C. difficile, характерным признаком служат фибринозные наложения на слизистой оболочке толстой кишки

История

Впервые ПМК описан в 1893 г. J.M. Finney. У 22 летней пациентки на 10-е сутки после операции на желудке развилась тяжелая кровянистая диарея, приведшая к летальному исходу. Обнаруженные при патологоанатомическом исследовании изменения в кишечнике были описаны как «дифтеритический колит».

Возбудитель

- *C. difficile - облигатноанаэробная, граммположительная, спорообразующая, цитотоксинпродуцирующая палочка*
- *Является частью кишечного микробиома (10⁷ КОЕ/мл у 3–15% взрослых индивидуумов.*

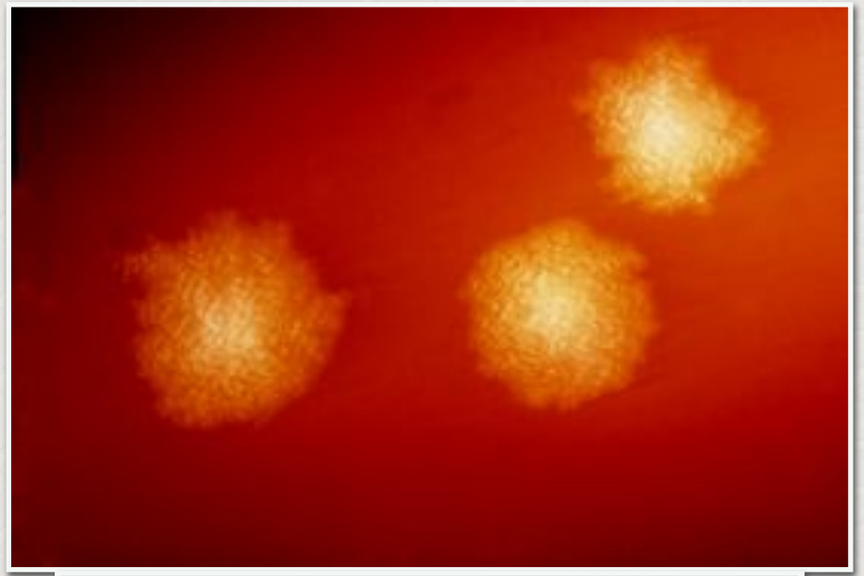


Споры

- *Споры очень устойчивы к условиям окружающей среды, а так же при применении разнообразных методов стерилизации*
- *Устойчивы к антибиотикам и могут долгое время сохраняться в ЖКТ вызывая рецидивы даже после эрадикации вегетативных форм*
- *Споры созревают в толстом кишечнике за счет воздействия холата, таурохолата, гликохолата, деоксихолата) и L-глицина*

Культуральные свойства

В качестве селективной и одновременно дифференциально-диагностической среды используют желточный цефокситин-циклосерин-фруктозный агар (ЦЦФА) с индикатором нейтральным красным. Антибиотики цефокситин и циклосерин подавляют рост большинства сопутствующей микрофлоры. Через сутки культивирования обнаруживается рост округлых желтых колоний (разлагают фруктозу) среднего размера с характерным резким запахом.



Эпидемиология

- C. difficile служит основной причиной развития диареи у госпитализированных лиц и оценивается как наиболее частая нозокомиальная инфекция.

- Ежегодно в США фиксируется около 1 миллиона случав заболевания антибиотикоассоциированными диареями, в структуре которых C. difficile играет передовое значение.

- В России так же многие данные говорят о росте заболевания именно C. difficile - ассоциированной диареей. Так в Санкт-Петербурге в многопрофильном стационаре по данным определения токсинов А и В методом ИФА инфекция C. difficile обнаружена в 47,7% случаев антибиотико-ассоциированной диареи

Механизм передачи

- *Фекально-оральный, путь передачи в основном контактно-бытовой, в основном в результате загрязнения поверхностей и медицинского инвентаря как медицинским персоналом, так и инфицированными пациентами.*

Факторы патогенности

- *Токсин А (энтеротоксин)*
- *Токсин В (цитотоксин)*
- *Гидролитические ферменты: хондроитин 4 сульфатаза, гиалуронидаза, гепариназа, коллагеназа и протеазы*

Общая характеристика токсинов

- *И токсин А, и токсин В обладают цитотоксиче□ скими свойствами и проявляют цитопатический эффект в культуре более 20 видов клеток и тканей человека.*
- *Оба токсина по□ сле проникновения в цитоплазму клеток посредст□ вом УДФ□глюкозозависимого моногликозилирова□ ния инактивируют ряд сигальных белков, обеспе□ чивающих трансдукцию внутриклеточных сигна□ лов (Rho, Rac, Cdc42). Это, в свою очередь, наруша□ ет функцию фермента актинполимеразы*
- *Угнетение активности актинполимеразы приво□ дит к дезагрегации актиновых микрофиламентов цитоскелета эпителиоцитов кишечника, их дефор□ мации и в конечном итоге к гибели.*

Токсин А

- *Токсин А представляет собой белок с молеку□ лярной массой 308 кД, обладающий в 50–400 раз более выраженным летальным эффектом, чем ток□син В. В то же время он имеет в 1000 раз меньшую, чем у токсина В, цитотоксическую активность*
- *Токсин А повышает миоэлектрическую активность колоноцитов, повреждает слизистую оболочку кишечника и вызывает развитие в ней*
- *Параллельно с усилением секреции жидкости наблюдаются деэпителизация ворсинок и значи□ тельное увеличение проницаемости сосудов, в ре□зультате чего возрастает осмотическое давление в просвете кишечника.*
- *В результате действия токсина А по□ вреждаются только ворсинки, крипты остаются ин□ тактными.*

- Различают прямой и опосредованный повреж□ дающие эффекты токсина А на эпителий кишечни□ка. В экспериментах на лигированной кишечной петле крысы через 1 ч после введения токсина в ее просвете начинает накапливаться жидкость, кото□рая спустя 2 ч становится вязкой, а через 4 ч приоб□ретает геморрагический характер. Максимальный секреторный эффект развивается спустя 6 ч от мо□мента воздействия токсина. Повреждение тканей кишеч□ника в лигированной петле быстро прогрессирует и через 6 ч приводит к развитию некроза слизистой оболочки
- Ключевыми медиаторами, опосредующими вос□палительный и секреторный эффекты токсина А, являются метаболиты арахидоновой кислоты (про□стагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов), субстанция Р, продуциру□емые моноцитами интерлейкины (ИЛ□1, ИЛ□6, ИЛ□8) и фактор некроза опухоли (ФНО)
- Нейтрофилы, обнаруживаемые в большом коли□честве в псевдомембранах при ПМК и подлежащей слизистой оболочке кишечника, играют централь□ную роль в патогенезе C. diffcile□ - ассоциированных болезней.

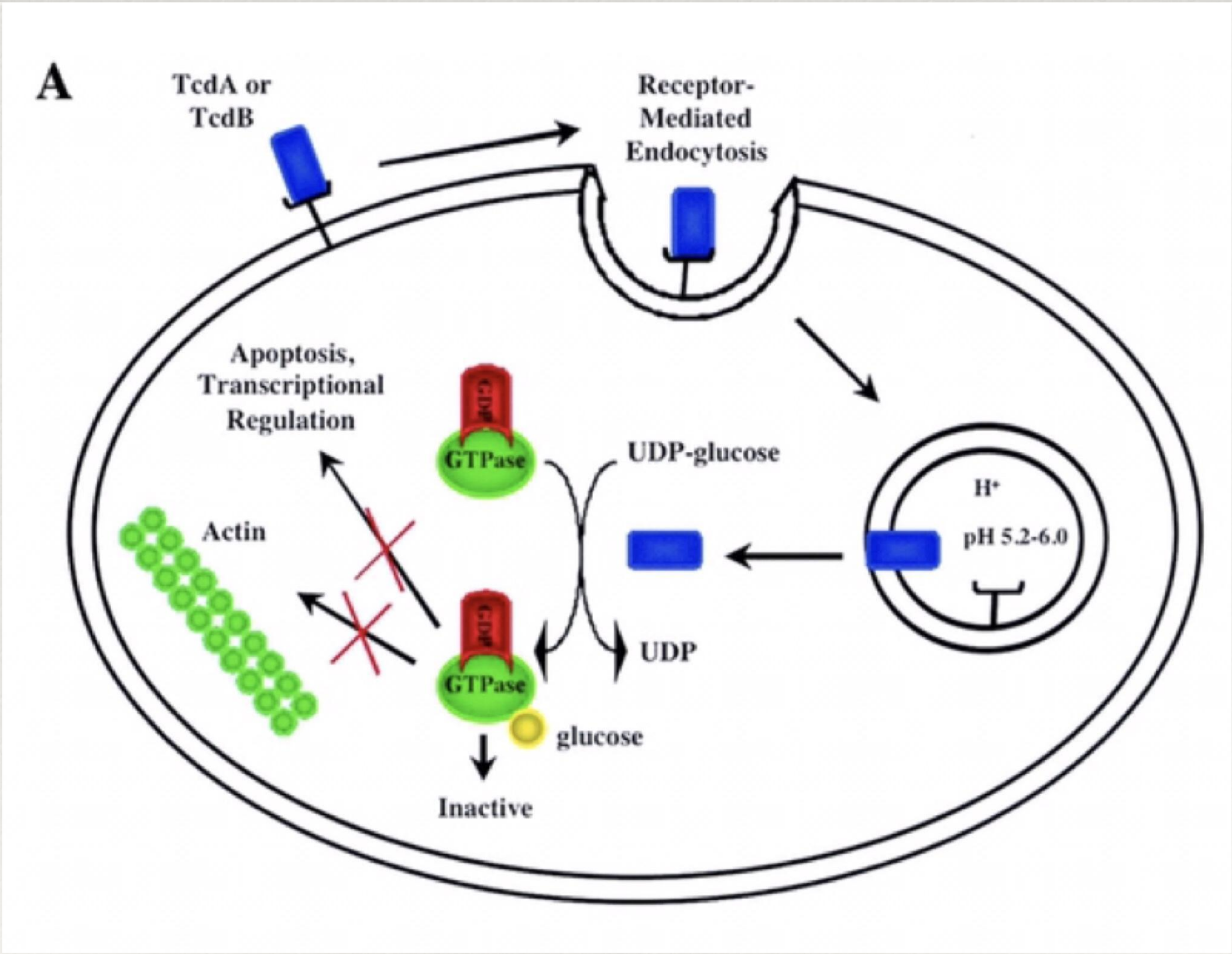
Токсин В

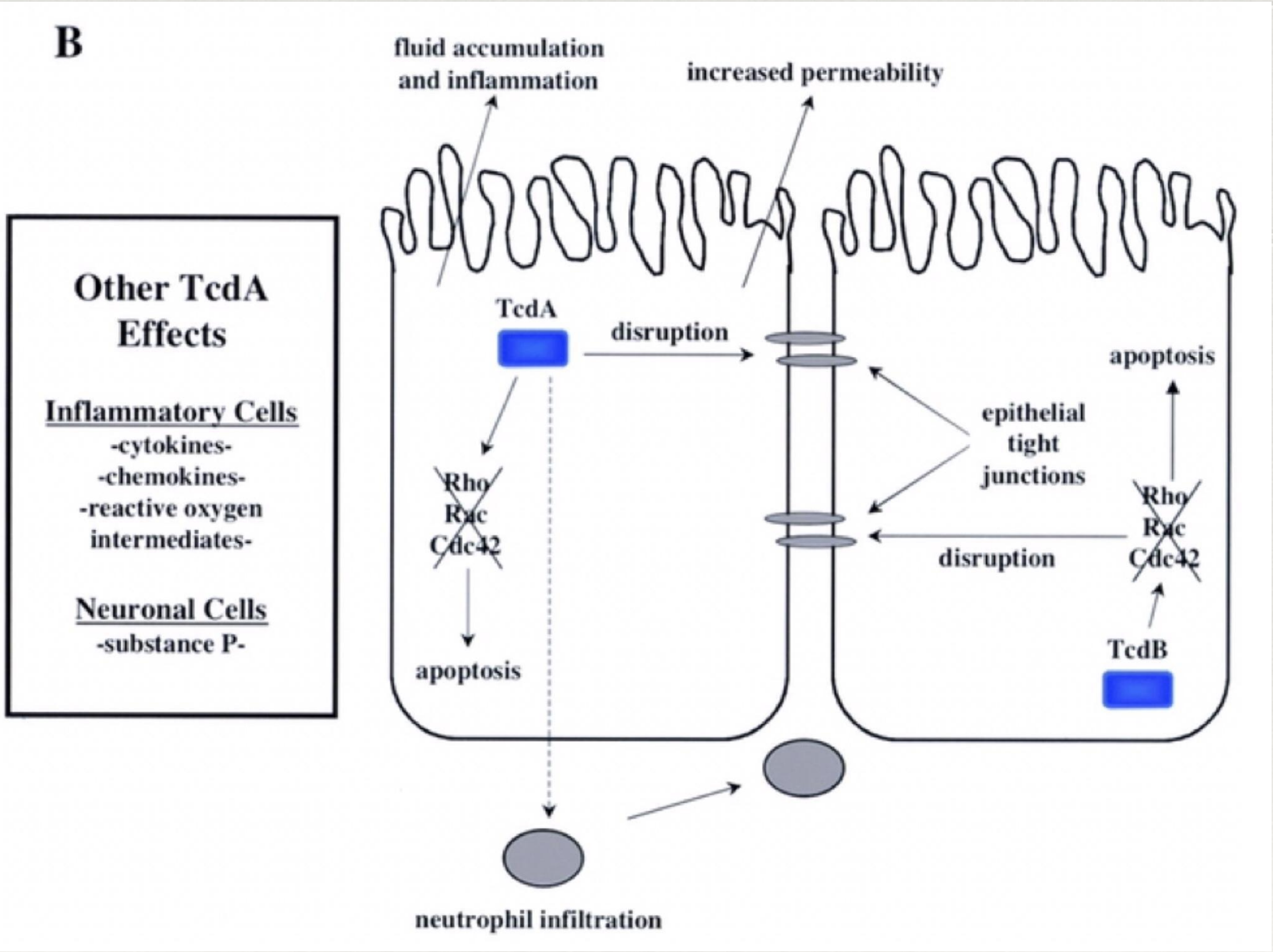
- *Токсин В является белком с молекулярной мас□ сой 269–279 кД, обладающим мощным цитотокси□ ческим действием. В культуре клеток они вызывает в 100–1000 раз больший цитотоксический эффект, чем токсин А*
- *Более высокая токсичность токсина В связана в значительной степени с более низкой плотностью рецепторов к токсину А чем с более высокой токсичностью самого токсина В*
- *Токсин В, введенный в эксперименте в кишку хо□мяков, в отсутствие токсина А не вызывает никакого эффекта на интактную слизистую оболочку. Напро□тив, в присутствии субтоксических концентраций токсина А или при повреждениях слизистой оболоч□ки токсин В может привести к гибели животного, это свидетельствует о том что колоноциты не содержат специфических рецепторов к токсину В, он может токсически действовать только если токсин А или другие факторы уже повредили эпителий толстой кишки.*

- *В экспериментах на крысах токсин В подобно токсину А стимулирует хемотаксис и миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. Медиаторами, уча□ствующими в реализации этого эффекта, являются продуцируемый макрофагами ФНО□α и метаболи□ты липооксигеназного пути превращения арахидо□ новой кислоты.*

- *Супернатант макрофагов, обработанный токси□ ном В, не влияет на транспорт ионов в слизистой оболочке тонкой кишки, что наблюдается, однако, при действии токсина А. Это связано с тем, что в от□ личие от токсина А токсин В не стимулирует синтез ИЛ□1β, который в опытах на кроликах активирует транспорт электролитов в подвздошной кишке*

- *Итак, в целом энтеротоксичность C. difficile реа□лизуется двумя путями:*
- *Прямой эффект заключается в непосредствен□ ном действии токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки.*
- *Непрямой эффект обеспечивается за счет акти□ вации макрофагов, тучных клеток и других клеток крови и увеличения продукции нейропептидов и провоспалительных цитокинов*


A
TcdA or
TcdB
Receptor-
Mediated
Endocytosis
Apoptosis,
Transcriptional
Regulation
GDP
GTPase
UDP-glucose
H+
pH 5.2-6.0
Actin
UDP
GTPase
glucose
Inactive

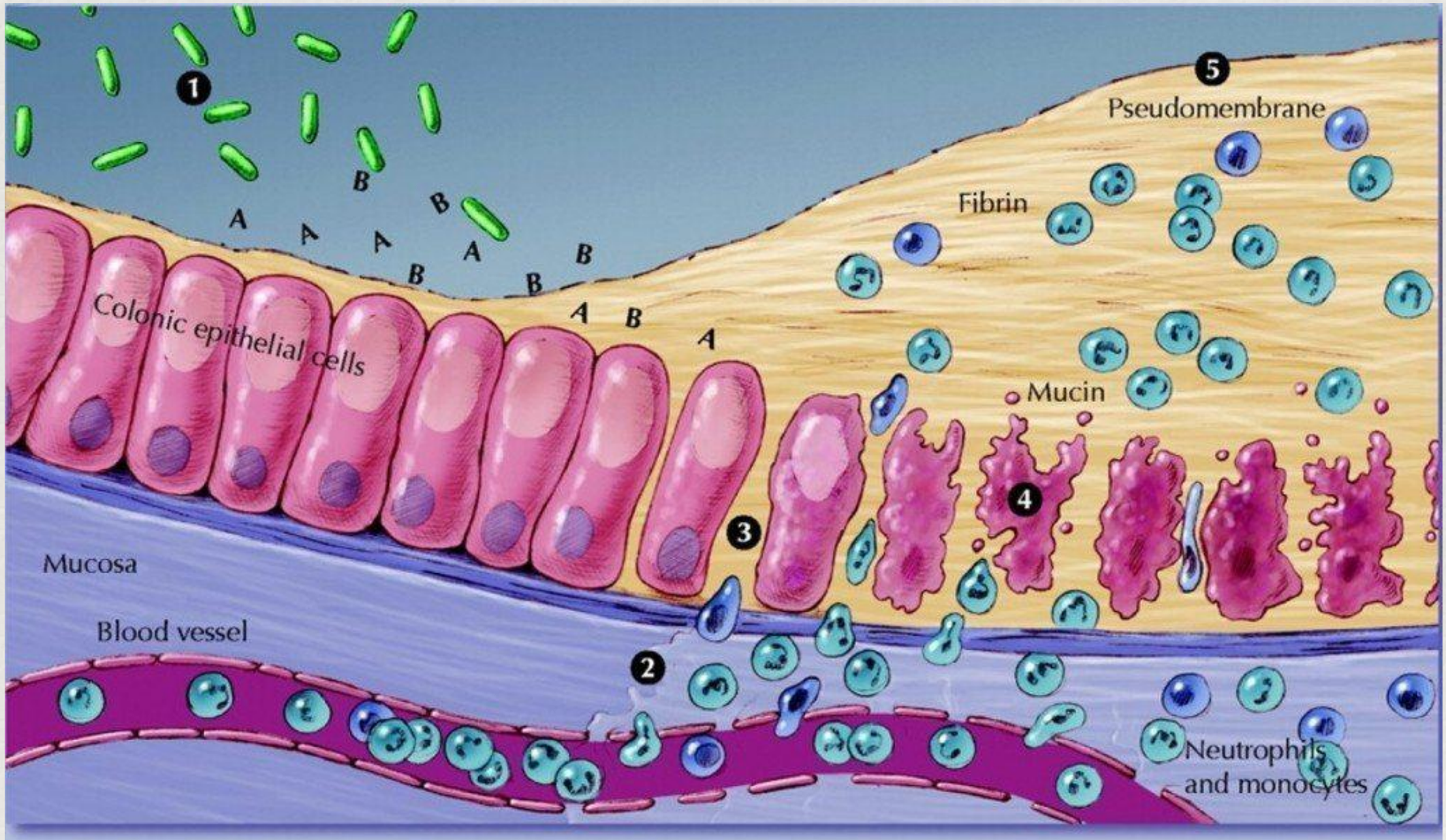

B
fluid accumulation and inflammation
increased permeability
Other TcdA Effects
Inflammatory Cells
-cytokines-
-chemokines-
-reactive oxygen intermediates-
Neuronal Cells
-substance P-
TcdA
disruption
Rho
Rac
Cdc42
apoptosis
epithelial tight junctions
apoptosis
Rho
Rac
Cdc42
disruption
TcdB
neutrophil infiltration

- *В последнее время в США фиксируются гипервирулентные штаммы:*
- *1) B1/NAP1/027/078 - характеризуются увеличенной выработкой Tox A и Tox B, а так же способны выделять бинарный токсин (схож с токсином C. perfringens)*
- *Ассоциированы с тяжелыми внутрибольничными вспышками, ИТШ и высокой летальностью.*

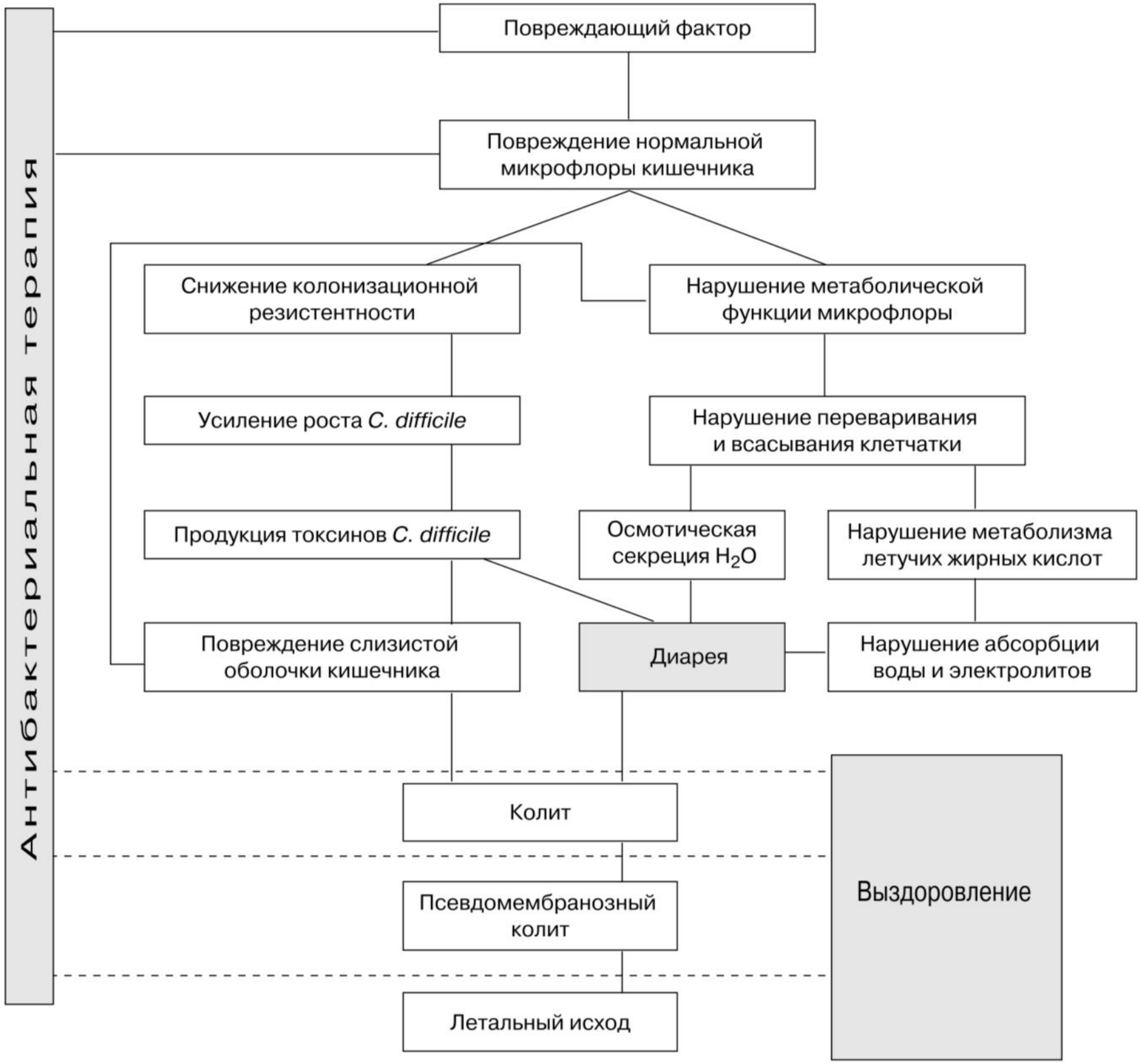
Патогенез

- *Ключевыми звеньями патогенеза C. difficile - ассоциированной диареи и колита являются:*
- *1) нарушение микроэкосистемы кишечника в результате использования антибиотиков или противоопухолевых и других препаратов, обладающих антимикробной активностью;*
- *2) колонизация кишечника токсигенными штаммами C. difficile;*
- *3) продукция возбудителем токсинов A и/или B;*
- *4) повреждение слизистой оболочки кишечника и развитие воспалительного процесса.*

- *Для развития болезни недостаточно только колонизации кишечника C. difficile, равно как и нарушение нормального состава кишечной микрофлоры не приведет к развитию ПМК без участия токсигенных штаммов C.difficile.*



C. difficile vegetative cells produce toxins A and B and hydrolytic enzymes (**1**). Local production of toxins A and B leads to production of tumour necrosis factor-alpha and proinflammatory interleukins, increased vascular permeability, neutrophil and monocyte recruitment (**2**), opening of epithelial cell junctions (**3**) and epithelial cell apoptosis (**4**). Local production of hydrolytic enzymes leads to connective tissue degradation, leading to colitis, pseudomembrane formation (**5**) and watery diarrhea.


Антибактериальная терапия
Повреждающий фактор
Повреждение нормальной микрофлоры кишечника
Снижение колонизационной резистентности
Нарушение метаболической функции микрофлоры
Усиление роста *C. difficile*
Нарушение переваривания и всасывания клетчатки
Продукция токсинов *C. difficile*
Осмотическая секреция H_2O
Нарушение метаболизма летучих жирных кислот
Повреждение слизистой оболочки кишечника
Диарея
Нарушение абсорбции воды и электролитов
Колит
Псевдомембранозный колит
Летальный исход
Выздоровление

КЛИНИКА

В настоящее время выделяют следующие основные клинические формы инфекции C. difficile:

1) Антибиотик - ассоциированная диарея – от самоограничивающих легких форм до тяжелой холероподобной диареи;

2) Антибиотик - ассоциированный колит различной степени тяжести вплоть до фульминантных, а иногда фатальных форм, в отдельных случаях – с рецидивирующим течением;

3) Псевдомембранозный колит

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)

- *Острое начало, как правило, через 5-10 дней после начала антибиотикотерапии*
- *Главный симптом - диарея до 3 и более раз в день, испражнения разжиженные часто с примесью слизи*
- *Течение легкое, без дегидратации, симптомы разрешаются после отмены причинного антибиотика*

Антибиотик - ассоциированный колит (ААК)

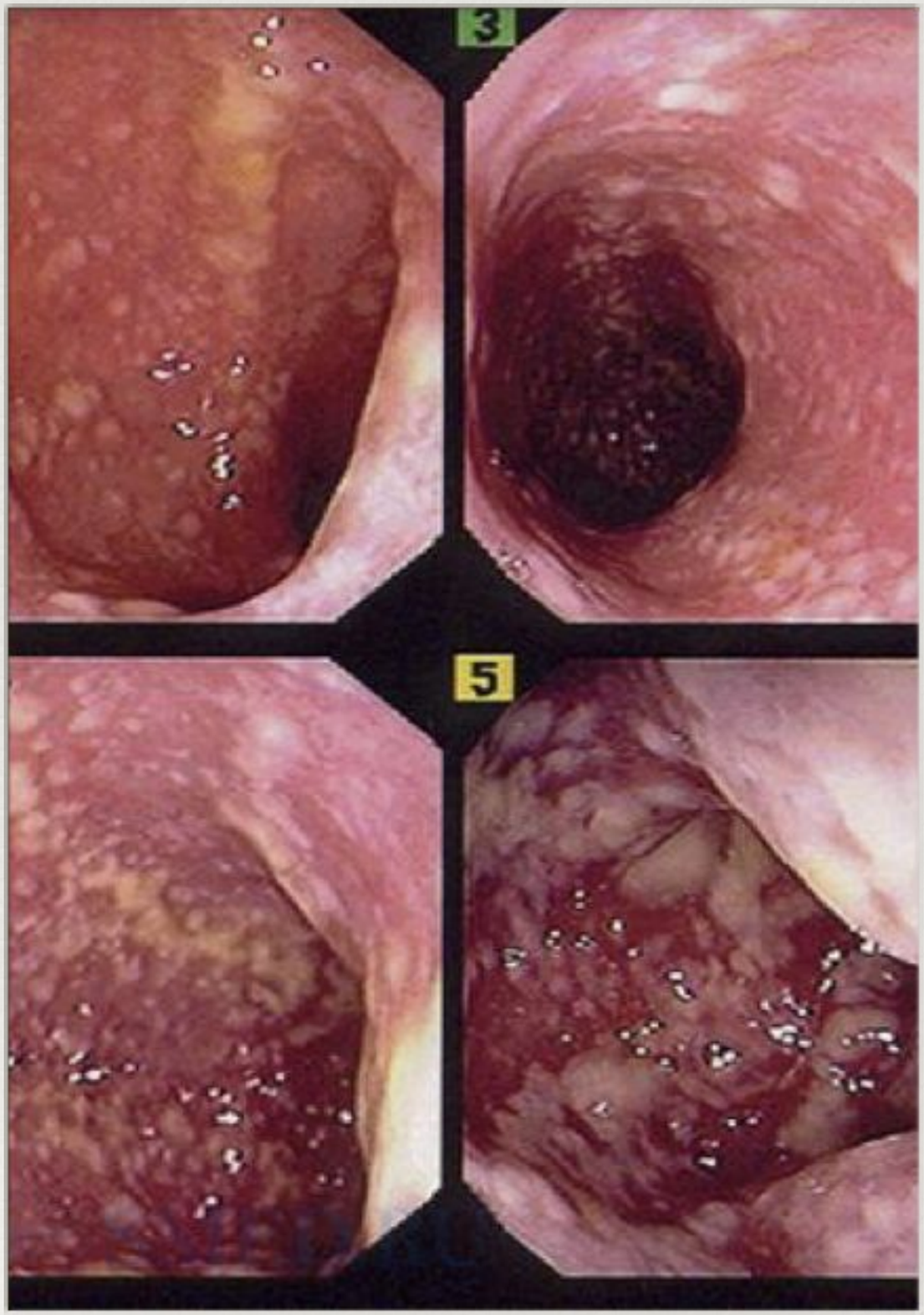
- *В ряде случаев к диарее присоединяются симптомы общей интоксикации: слабость, вялость, тошнота, снижение аппетита, колит. Наблюдаются такие симптомы, как лихорадка (30–50%), боли в животе или кишечная колика (20–33%) и лейкоцитоз (50–60%). В тех случаях, когда наряду с диареей появляются признаки интоксикации и колита, принято говорить об ААК*

Псевдомембранозный колит (ПМК)

- *В При более тяжелом течении инфекции C. difficile могут развиваться симптомы скрытого кишечного кровотечения, дегидратация, электролитные нарушения (гипокалиемия), гипоальбуминемия с развитием отеков вплоть до анасарки. Лихорадка может достигать 40° С, частота стула – до 15–30 раз в сутки (90–95%), лейкоцитоз – до 15×10⁹/л, иногда достигая уровня лейкемоидной реакции (≥50×10⁹/л)*

Псевдомембранозный колит (ПМК)

- *Обнаружение при эндоскопическом исследовании толстой кишки (проктосигмоидоскопии) характерных морфологических изменений (псевдомембран) свидетельствует о развитии наиболее тяжелого варианта течения инфекции C. difficile – ПМК. Летальность при ПМК может достигать 10–35%*


3
5

A5
1.0

Осложнения

- *Кишечные осложнения:*
- *1) Перфорация толстой кишки*
- *2) Токсический мегаколон*
- *3) Перитонит*

Осложнения

- *Внекишечные осложнения:*
- *1) Реактивный артрит (связан с наличием АГ HLA 27)*
- *2) Тендосиновиит*
- *3) Абсцессы различной локализации*

Диагностика (лабораторная)

- *Бактериоскопия*
- *Культуральные исследования*
- *Реакция нейтрализации токсина*
- *Латекс-агглютинация*
- *Иммуноблоттинг*
- *ПЦР*
- *ИФА*

Диагностика (инструментальная)

- *Рентгенография*
- *УЗИ*
- *Колоноскопия*

Диагноз по МКБ - 10

Clostridium difficile упоминается в Международной классификации болезней МКБ-10, в «Классе I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)», в блоке «A00-A09 Кишечные инфекции», в рубрике «A04.7 Энтероколит, вызванный Clostridium difficile (Clostridium welchii)», имеющей уточнения: Пищевая интоксикация, обусловленная Clostridium difficile. Псевдомембранозный колит.

Этиотропное лечение

Диета

- *Легкая степень тяжести - отмена антибиотика вызвавшего диарею и наблюдение в течении 48 часов при отсутствии ухудшения состояния*
- *Средняя степень тяжести Ванкомицин — 250мг (125-500мг) х 4 раза — 10 суток*
- ***(Фидаксомицин*) - 200мг х 2 раза перорально - не зарегистрирован в РФ***

№ 4а

Антибиотики

Тяжелая степень тяжести

500мг х 3 раза

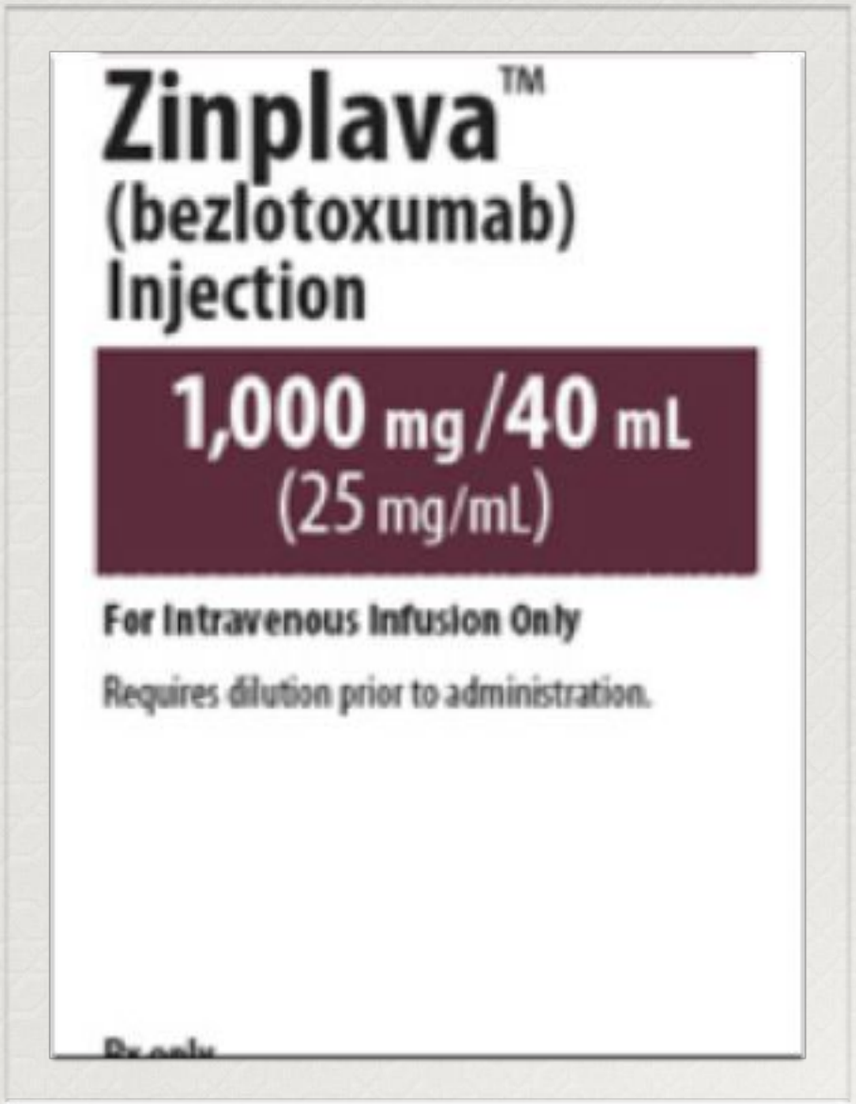
Невозможность перорального приема

- ***Метронидазол*** *500 мг х 3 раза внутривенно* ***+ ванкомицин*** *500 мг (в 100 мл физиологического раствора) х 4 раза ректально в ретенционной клизме или через назогастральный зонд* ***± тигециклин*** *50 мг х 2 раза внутривенно*

Безлотоксумаб — новое лекарство для предотвращения рецидивов инфекции Clostridium difficile

Безлотоксумаб представляет собой моноклональное антитело, предназначенное для нейтрализации токсина B Clostridium difficile.

В России не зарегистрирован



- *В редких случаях у пациентов с тяжелым течением патологии кишечника выраженным преимуществом обладают хирургическая декомпрессия кишечника и непосредственное введение ванкомицина или метронидазола через колостому*

Хирургическое лечение

- *У отдельных пациентов, особенно при развитии таких осложнений, как токсический мегаколон или перфорация кишечника, спасительной процедурой является хирургическое вмешательство.*
- *Операцией выбора у пациентов с фульминантным токсическим мегаколоном, связанным с ПМК, является субтотальная или тотальная колэктомия.*

Предупреждение рецидивов

— *Пульс-терапия ванкомицином с последующим его приемом в снижающейся суточной дозе*

— *При значительном ухудшении состояния и многократных рецидивах трансплантация кишечной микробиоты (fecal microbiota transplantation)*

—- *Курсы ванкомицина с последующим применением Saccharomyces boulardii*

—- *Использование метронидазола или бацитрацина с последующим пероральным приемом культуры Lactobacillus GG*

Спасибо за внимание